

Centro Nacional Coordenador
do
Diagnóstico e Tratamento
de
Doenças Lisossomais

CNCDTD

Relatório de Actividades

2007



Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães - Porto

Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães
Praça Pedro Nunes, nº 88
4099-028 PORTO

Tel: 226070300

Fax: 226070399

Email: centronacional.lisossomas@igm.min-saude.pt

Secretariado da Direcção: M. Helena Alves

Email: helena@igm.min-saude.pt

Secretariado do CNCDTD : Cátia Rodrigues

Email: catia.pereira@igm.min-saude.pt

Glossário e Acrónimos	2
Nota Introdutória	3
Histórico e Enquadramento Legal	4
O Laboratório de Referência Nacional para DLS	6
Organização do Grupo de Trabalho	8
Resultados em 2007	15
Custos e Previsão de Encargos Financeiros	23
Acções de Formação.....	26
Nota Final	27

GLOSSÁRIO E ACRÓNIMOS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde
bid - 2X dia, do latim *bis in die*
CGMJM – Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães
COMP – Committee for Orphan Medicinal Products
CNCDTDL – Centro Nacional Coordenador do Diagnóstico e Tratamento das Doenças Lisossomais
DGS – Direcção Geral de Saúde
DHM – Doenças Hereditárias do Metabolismo
DLS – Doenças Lisossomais de Sobrecarga
DM – Doenças Metabólicas
DR – Diário da República
Dç – Doença
EIM – Erros Inatos do Metabolismo
EMA – European Agency for the Medicinal Products
ESGLD – European Studying Group on Lysosomal Disorders
EU – União Europeia
FBR – Doença de Fabry
GAU – Doença de Gaucher
INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
I & D- Investigação e Desenvolvimento
IV – Via Intravenosa
IGIF – Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde
IGMJM – Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães
MCTES – Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior
MO – Medicamento Orfão
MPS – Mucopolissacaridose
MS – Ministério da Saúde
NPC – Doença de Nieman Pick tipo C
POM – Doença de Pompe
PO – Per os, via oral
qd – 1X dia, do latim *quaque die*
qid – 4X dia, do latim *quater in die*
SGQS – Sistema de Gestão de Qualidade e Segurança
tid – 3X dia, do latim *ter in die*
UE – Unidade de Enzimologia

Em 2007 o CNCDTDLD prosseguiu a sua missão em prol de coordenar a nível nacional o Diagnóstico e Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS).

Foi um ano de mudanças e adaptações na Instituição de Acolhimento – o Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães no Porto, e na própria Administração Pública. Assim, no âmbito do cumprimento dos processos do PRACE, o IGM entrou num processo de integração/fusão com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), a que se seguirá a sua extinção como instituição autónoma.

Passará a ser designado por Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, sendo uma secção desconcentrada do INSA no Porto.

Não foram tempos fáceis estes, plenos de reestruturações e mudanças que muito interferiram no trabalho do dia-a-dia e em todas as nossas funções institucionais. Tendo sido impelidos a uma transformação inesperada, esperamos que isso possa ser uma oportunidade de melhoria no futuro. Resta-nos aguardar.

Por outro lado, foi com grande alegria e orgulho que o IGM obteve a sua Certificação do Sistema de Gestão de Qualidade e Segurança em Setembro de 2007. Foi a primeira Instituição pública da área de Genética Médica a obtê-la no país, e apesar de toda a turbulência das mudanças, conseguimos levá-la a bom termo. É mais uma garantia para os doentes afectados de DLS, que agora têm uma instituição certificada em qualidade e segurança a garantir a gestão e coordenação do seu diagnóstico e tratamento.

O ano de 2007 foi também um marco importante no âmbito das Doenças Raras, no qual se incluem as DLS. Foi aprovado na generalidade pelo Ministro da Saúde o Programa Nacional para as Doenças Raras, que será certamente uma oportunidade de grande melhoria na organização da assistência aos doentes com patologias raras.

O contínuo desenvolvimento biotecnológico e científico permitirá certamente a melhoria do diagnóstico e tratamento das DLS, sendo necessário que a restante equipa: doentes, famílias, técnicos de saúde, indústria farmacêutica, sociedades científicas, investigadores e autoridades de saúde, ajudem e colaborem na efectiva melhoria da qualidade de vida destes doentes.

HISTÓRICO E ENQUADRAMENTO LEGAL

A história da implementação e desenvolvimento do diagnóstico das Doenças Lisossomais de Sobrecarga em Portugal está associada desde o seu início ao Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães do Porto, fundado em 1980 e tendo como missão a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças genéticas.

A Unidade de Enzimologia do IGM (UE) que iniciou a sua estruturação em 1982, foi pioneira na aposta de estar sempre ao lado da equipa de início da terapêutica das DLS em Portugal, mantendo o país a par da Europa e resto do mundo.

Em 1993 a doença de Gaucher foi o paradigma, modelo e motor de arranque das terapias das DLS em Portugal. Sob proposta do IGM, foi solicitado ao Ministério da Saúde (MS) o início deste tratamento e assim foi formada a primeira Comissão.

A cronologia dos eventos foi a seguinte:

✓ 1993 – Comissão Coordenadora do Tratamento da Doença de Gaucher

Despacho do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, DR II, nº: 86 de 1993-04-13

Dependência directa do Secretário de Estado da Saúde

Constituição: Maria Clara Pereira de Sá Miranda (Chefe da Unidade de Enzimologia do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães), Ana Maria Figueiredo Tavares Fortuna (Assistente Hospitalar de Medicina Interna do CHVNGaia), Maria de Jesus Portas Feijóo (Chefe de Serviço de Genética Médica do Hospital Egas Moniz)

✓ 1995 – Levantamento e tratamento de doentes portadores de doença de Gaucher

Circular Normativa nº: 11/DSSP de 1995-07-05 da DGS

Recomendação do cumprimento do Despacho e comunicação dos doentes à Comissão

✓ **2003 – Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga**

Despacho do Gabinete do Ministro da Saúde nº: 4903/2003 de 13 de Março de 2003, DR II, 61 e Rectificação nº: 1004/2003, DR II, 115, 2003-05-19

Dependência directa do Director Geral da Saúde

Constituição: Maria Clara Pereira de Sá Miranda (Chefe da Unidade de Enzimologia do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães) que coordena, Ana Maria Figueiredo Tavares Fortuna (Assistente Graduada de Genética Médica do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães), Maria de Jesus Portas Feijóo (Chefe de Serviço de Genética Médica do Hospital Egas Moniz)
Cessação do mandato em 13 de Março de 2005.

✓ **2005 – Extinção da anterior Comissão e Atribuição ao Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães da Coordenação do diagnóstico e tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga.**

Despacho Conjunto do Ministro da Saúde e do Ministro da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, Nº 656/2005, DR II Série, nº169 de 2 de Setembro de 2005

Dependência do MS e MCTES

Responsabilidade: Director do IGMJM

✓ **2006 – Doenças Lisossomais de Sobrecarga: Coordenação do Diagnóstico e do Tratamento**

Circular Normativa nº: 04/DSPS de 2006-02-08 da DGS

Competência de Instituição de referência nacional ao IGMJM para o diagnóstico e controle analíticos específicos do tratamento da DLS e as outras funções da extinta Comissão.

Recomendação sobre os procedimentos a seguir para o diagnóstico e tratamento destes doentes, nomeadamente em relação aos pedidos de tratamento e parâmetros que devem ser considerados na decisão.

Recomendações sobre o modelo de referenciamento dos casos suspeitos ou diagnosticados.

O LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA DLS

São bem patententes as vantagens de desenvolver esforços no sentido de, no campo das doenças raras, se concentrarem os recursos de diagnóstico e monitorização laboratorial, o que se traduz numa alta taxa de efectividade e progressão de conhecimento.

Como efeito de mais-valia tem-se também um registo actualizado permanentemente de todos os doentes diagnosticados no país afectados destas patologias, bem como a certeza de ter aplicado em todos os mesmos critérios técnico científico de diagnóstico.

A Unidade de Enzimologia (UE) do IGMJM tem desenvolvido desde 1982 uma actividade integrada de Assistência, Investigação e Formação, no âmbito das Doenças Lisossomais e Peroxissomais. Esta actividade integrada tem permitido assegurar um alto nível de qualidade dos serviços de saúde prestados, rentabilizar os recursos humanos e os recursos materiais, promover a formação graduada e pós-graduada e contribuir para o avanço do conhecimento científico no domínio da Biologia do Lisossoma e do Peroxissoma.

Qualidade

A UE é membro do grupo europeu de estudo das doenças lisossomais (European Studying Group on Lysosomal Disorders, ESGLD), tendo estabelecido colaboração com estes centros de referência internacionais.

A UE participa em programas europeus de controlo de qualidade qualitativo e quantitativo – ERNDIM (European Research Network of Disorders of Inherited Metabolism), nomeadamente no “Special Assays in Urine”, “Special Assays in Serum” e o “Diagnostic Proficiency Testing”.

Durante o ano de 2007 o processo de implementação do Sistema de Gestão da Qualidade e Segurança (SGQS) foi totalmente instalado na UE, assim como os restantes laboratórios, consulta e DPN do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães.

Na tabela situada abaixo, apresenta-se o total de DLS actualmente passíveis de tratamento, diagnosticadas desde 1982 até 2007 na UE do IGMJM.

Total de casos de DLS diagnosticados pela UE do IGMJM

Patologia	1982-2006	2007
Mucopolissacaridoses (MPS)		
MPS I, H/S, doença de Hurler/Scheie	22	2
MPS II, doença de Hunter	28	0
MPS VI, doença de Maroteaux-Lamy	16	1
Glicogenoses		
Glicogenose tipo II, doença de Pompe	15	5
Esfingolipidoses		
Doença de Fabry	22	1
Doença de Gaucher	103	3
Doença de Niemann-Pick tipo A/B	12	3
Doença de Niemann-Pick tipo C	26	3

ORGANIZAÇÃO DO GRUPO DE TRABALHO

✓ Constituição do CNCDTDL

Perante a atribuição de funções institucionais entendeu a Direcção do IGMJM manter o **Centro Nacional Coordenador do Diagnóstico e Tratamento das Doenças Lisossomais (CNCDTDL)** com um núcleo de gestão institucional interno, tendo a Dra. Margarida Reis Lima como representante da Direcção, a Dra. Ana Maria Fortuna como Coordenadora Clínica Executiva e a Doutora Lúcia Lacerda como a Coordenadora Laboratorial.

Este núcleo interno de coordenadores e a Direcção do IGMJ entenderam que o melhor modelo de funcionamento operacional era formar um grupo de trabalho alargado e permanente de peritos, constituído por Médicos Especialistas dos principais serviços hospitalares de diagnóstico de Doenças Metabólicas do país, bem como convidar Consultores Científicos permanentes para assessoria científica.

O grupo de coordenadores, os médicos do grupo de trabalho alargado e permanente e os consultores científicos do CNCDTDL é actualmente constituído pelos seguintes elementos:

Constituição do CNCDTDL em 2007

Núcleo Coordenador Interno do IGMJM

Dra. Margarida Reis Lima	Pediatra, Geneticista	Unidade de Consulta, CGMJM
Dra. Ana Maria Fortuna	Internista, Geneticista	Unidade de Consulta, CGMJM
Doutora Lúcia Lacerda	Bioquímica	Unidade de Enzimologia, CGMJM

Grupo de Trabalho Permanente

Dra. Ana Gaspar	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H. Sta Maria, Lisboa
Dr. Carlos Soares	Nefrologista	Serviço Nefrologia, H.S. Teotónio, Viseu
Dr. Costa Santos	Hematologista	Serviço Hematologia, H.Sta Maria, Lisboa
Dra. Elisa Leão Teles	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H. São João, Porto
Dra. Esmeralda Martins	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H. Maria Pia, C.H. Porto
Doutora Leticia Ribeiro	Hematologista	Serviço Hematologia, H.Covões, C.H.Coimbra
Dra. Paula Garcia	Pediatra	Cons.dç Metabólicas,H.Ped.Coimbra,C.H.Coimbra
Dra. Sílvia Sequeira	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H.D.Estefânia, Lisboa

Consultores Científicos

Dra. Clara Barbot	Neuropediatria	Serviço de Neuropediatria, H.Maria Pia, Porto
Doutora Helena Jardim	Pediatra/ Nefrologista	Serviço de Pediatria, H. São João, Porto
Dr. João Paulo Oliveira	Nefrologista, Geneticista	Serviço de Nefrologia, H. São João, Porto
Dra. Margarida Medina	Pediatra	Serviço de Pediatria, H.Geral Sto António, Porto

Secretariado

Maria Helena Alves	Secretária de Direcção	CGMJM
Cátia Rodrigues	Secretária do CNCDTD	CGMJM

✓ Interlocutores Oficiais

ACSS	- Dra. Manuela Carvalho
INFARMED	- Dra. Isaura Sofia Pinto Vieira
DGS	- Dr. Alexandre Diniz

✓ Objectivos principais do CNCDTD

- Melhorar em todas as vertentes dos standards de diagnóstico, seguimento e tratamento dos doentes com DLS
- Melhorar da continuidade e monitorização da prestação de cuidados de saúde aos doentes com DLS
- Assegurar o início atempado e continuidade de tratamento dos doentes com DLS e sua segurança
- Coordenação da responsabilidade de tratamento dos doentes com DLS
- Reforço dos meios de comunicação entre o grupo de trabalho e médicos, bem como do retorno de informação clínica e evolução dos doentes
- Estabelecimento de critérios de consenso para indicação, personalização, manutenção e interrupção da terapêutica das DLS
- Constituir uma base de dados dos doentes e dados do tratamento, para gestão e futuramente elaboração de um registo organizado

- Calcular os custos financeiros específicos por doente da terapêutica farmacológica das DLS
- Contribuir com dados para a análise custo/benefício destas terapêuticas
- Acompanhar e colaborar nas acções das Sociedades Científicas relacionadas com as DLS e as DM em geral
- Apoiar o desenvolvimento científico e a investigação nesta área
- Contribuir para aumentar a capacitação/habilitação e o conhecimento dos profissionais de Saúde e do público sobre as DLS
- Estabelecer uma colaboração equidistante com todos os intervenientes directos neste processo: associações de doentes, profissionais de saúde, indústria farmacêutica, sociedades científicas, investigadores e autoridades de saúde.

✓ **Principais actividades realizadas**

- Recuperação de documentação relativa aos doentes e constituição de uma base de dados de gestão
- Consolidação da constituição do grupo de trabalho
- Formulação de convite a consultores científicos, quando pertinente
- Estabelecimento de contactos com instituições ou organismos relevantes (INFARMED, IGIF, DGS,..)
- Estabelecimento de contactos com as associações de doentes (APL, Raríssimas, Eurordis,)
- Estabelecimento de contactos com a indústria farmacêutica (Genzyme, Actelion, Biomarin, Shire, Protalix...)
- Estabelecer a regulamentação interna de funcionamento do CNCDTD
- Analisar e emitir pareceres sobre os pedidos de tratamento
- Filiação no grupo europeu de estudo das doenças lisossomais (ESGLD, European Study Group on Lysosomal Diseases)
- Organização logística interna e externa e de documentos de suporte
- Rectificação do circuito dos pedidos e pareceres (Fluxograma)
- Compilação de documentação científica e informação de entidades europeias
- Execução do relatório anual de actividades

✓ **Elaboração de documentos de suporte logístico**

Foram organizadas e actualizadas as matrizes informáticas para suporte logístico, nomeadamente:

1. Carta tipo do CNCDTD
2. Formulário de pedido de início de tratamento
3. Formulário de autorização de continuação de tratamento em doente transferido
4. Instruções de colheita de produtos para diagnóstico e monitorização terapêutica de diversas patologias
5. Protocolos clínicos e analíticos para avaliação da indicação/evolução terapêutica do Tratamento das DLS

✓ Fluxograma funcional para "Pedido de Parecer ao CNCDTDL para tratamento de DLS"

Fluxograma	Responsáveis	Documentação	Informação adicional
<p>1) Pedido de parecer ao CNCDTDL</p>	1) Médico assistente	1) Impressos modelo tipo: "Formulário de pedido de tratamento de doença lisossomal" "Formulário de autorização de continuação de tratamento em doente transferido de outra instituição"	1) Relatório clínico, cópia de relatório de diagnóstico bioquímico (e molecular, se aplicável), dose proposta, peso do doente, apreciação da direcção de serviço e apreciação da direcção clínica da entidade hospitalar.
<p>2) Parecer favorável?</p>	2) CNCDTDL	2) Acta da reunião do CNCDTDL.	2) É feita apreciação do caso em reunião do CNCDTDL.
<p>3) Encerramento do processo</p>	3) CNCDTDL	3) Parecer negativo escrito, ao médico requerente	3) Poderá ser requerida uma consulta a consultor científico e/ou a perito internacional, para consubstanciação do parecer.
<p>4) Envio de parecer ao médico e à direcção clínica do hospital</p>	4) CNCDTDL	4) Parecer positivo escrito ao médico requerente, à direcção clínica do hospital e ao C.A.	4) A farmácia hospitalar pode iniciar o processo de aquisição do fármaco. São fornecidas instruções de colheita, de complemento do diagnóstico, avaliação pré-terapêutica e de <i>follow-up</i> analítico.
<p>5) Colheitas pré-terapêutica?</p>	5) Médico assistente	5) Resultados analíticos de parâmetros a monitorizar	5) Tratando-se de caso com diagnóstico completo e recente não são efectuadas colheitas pré-tratamento.
<p>6) Efectuar colheitas T0</p>	6) Médico assistente	6) Resultados analíticos de parâmetros a monitorizar	6) De acordo com as instruções fornecidas é completado o estudo ou efectuada a avaliação analítica pré-terapêutica.
<p>7) Comunicação ao CNCDTDL da data de início efectivo</p>	7) Médico assistente	7) Ofício ao CNCDTDL	7) Informação ao CNCDTDL da data exacta da primeira administração terapêutica
<p>8) CNCDTDL comunica ao ACSS a data para início de atribuição de verba ao hospital</p>	8) CNCDTDL	8) Ofício ao ACSS	8) O ofício contem o cálculo de custo do tratamento do doente a cabimentar ao hospital em duodécimos.

✓ **DLS com terapêutica disponível em 2007**

Todos os fármacos a seguir citados foram aprovados em Portugal pelo INFARMED como fármacos de uso hospitalar exclusivo.

DLS – Terapia Farmacológica Disponível

Patologia	Empresa farmacêutica	Terapia de:		Dose Recomendada	Via e Frequência Administração
		Substituição enzimática:	Privação de substrato:		
Dç de Gaucher	Genzyme	Imiglucerase, Cerezyme®		30- 60U/ kg *	IV, 15 -15 d
	Actelion		Miglustat, Zavesca®	100mg	PO, tid
Dç de Fabry	Shire	Agalsidase alfa, Replagal®		0,2mg/ kg	IV, 15 - 15 d
	Genzyme	Agalsidase beta, Fabrazyme®		1mg/ kg	IV, 15 - 15 d
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	Genzyme	Laronidase, Aldurazyme®		100U/ kg	IV, 8 - 8 d
MPS tipo II (dç de Hunter)	Shire	Idursulfase, Elaprase®		0,5 mg/ kg	IV, 8 – 8 d
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	Biomarin	Galsulfase, Naglazyme®		1 mg/ kg	IV, 8 – 8 d
Dç de Niemann-Pick tipo C	Actelion		Miglustat, Zavesca®	200 mg	PO, tid
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	Genzyme	Alglucosidase-alfa, Myozyme®		20mg/ Kg	IV, 15 -15 d

* Dependente da indicação clínica

✓ **Aprovação pela EMEA e início do tratamento em Portugal**

A tabela seguinte apresenta as datas de designação de medicamento órfão (MO) e de autorização de introdução no mercado (AIM) pela EMEA, para cada fármaco/patologia, assim como as datas de início do tratamento em Portugal dos doentes com DLS com abordagem terapêutica por fármacos.

Podemos constatar que Portugal acompanhou sempre a EU neste campo e os doentes portugueses tiveram sempre acesso atempado às terapias, desde que aprovadas oficialmente quanto à sua eficácia e segurança.

FÁRMACOS - Datas de aprovação pela EMEA e início do tratamento em Portugal

Patologia	Nomenclatura	MO / AIM	1º tratamento em Portugal
Dç de Gaucher	Alglucerase, Ceredase®	1994	Out. 1993
	Imiglucerase, Cerezyme®	--- / Nov. 1997	Fev. 1997
	Miglustat, Zavesca®	Out. 2000 / Nov. 2002	Jan. 2005
Dç de Fabry	Agalsidase alfa, Replagal®	Ago. 2000 / Ago. 2001	Mai. 2007
	Agalsidase beta, Fabrazyme®	Ago. 2000 / Ago. 2001	Jan. 2002
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	Laronidase, Aldurazyme®	Fev. 2001 / Jun. 2003	Set. 2003
MPS tipo II (dç de Hunter)	Idursulfase, Elaprase®	Nov. 2001 / Jan. 2007	Mai. 2007
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	Galsulfase, Naglazyme®	Fev. 2001 / Jan. 2006	Mai. 2006
Dç de Niemann-Pick tipo C	Miglustat, Zavesca®	Fev. 2006 / Nov. 2002	Abr. 2006
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	Alglucosidase-alfa, Myozyme®	--- / Mar. 2006	Mai. 2006

✓ Reuniões Oficiais do CNCDTDL em 2007

Em 2007 efectuaram-se 6 reuniões do grupo de trabalho técnico permanente, com as datas de ocorrência abaixo apresentadas e cujas actas foram devidamente elaboradas e assinadas por todos os elementos presentes e arquivadas. As agendas das reuniões encontram-se igualmente arquivadas. O local das reuniões de trabalho foi sempre o CGMJM e a sua duração média habitual foi entre as 11,30h e as 17,00h /18,00h com intervalo de cerca de 45 minutos para refeição.

Reuniões Oficiais do Grupo de trabalho permanente do CNCDTDL em 2007

Reunião	Data	NºCasos Discutidos
Nº 1/07	28/02/2007	19
Nº 2/07	13/04/2007	10
Nº 3/07	01/06/2007	8
Nº 4/07	12/07/2007	10
Nº 5/07	17/09/2007	10
Nº 6/07	14/12/2007	3

✓ Pareceres Solicitados ao exterior em 2007

Durante o ano de 2007 não foram solicitados pareceres ao exterior.

✓ Pareceres Emitidos em 2007

Nos quadros seguintes são apresentados em resumo os pareceres emitidos durante 2007:

CNCDTDL – Pareceres Emitidos em 2007

	Patologia						Total de Pedidos	
	GAU	FBR	MPS I	MPS II	MPS VI	POMP	NPC	
Pareceres Favoráveis								
Início de Tratamento	5	3	1	6	1	5	1	22
Ajuste de Dose								
- Redução	9	-	-	-	-	-	-	9
- Aumento	2	-	-	-	-	1	-	3
- Manutenção	1	-	-	-	-	-	-	1
Interrupção de Tratamento	-	-	-	-	-	-	-	0
Retoma do Tratamento	-	-	-	-	-	-	-	0
Alteração de Fármaco	-	-	-	-	-	-	-	0
Transferência de Hospital	1	-	1	-	-	-	-	2
TOTAL	18	3	2	6	1	6	1	37
Pareceres Desfavoráveis								
Início de Tratamento	-	1	-	-	-	-	-	1
TOTAL	-	1	-	-	-	-	-	1
Pareceres Pendentes								
Início de Tratamento	-	2	-	-	-	-	-	2
TOTAL	-	2	-	-	-	-	-	2
Total de Pareceres	18	6	2	6	1	6	1	40

O tempo de resposta oficial a cada pedido foi em média inferior a 5 semanas, dependendo do teor do pedido, datas das reuniões, decisões e envio correcto e completo dos elementos clínicos e laboratoriais necessários à decisão.

✓ **Cohorte de doentes em tratamento**

Nos quadros seguintes, apresentam-se o conjunto de tabelas de síntese, organizadas por patologia, que detalham o número de doentes em tratamento por hospital, serviço e médico responsável.

O número de doentes em tratamento pode não coincidir com os resultados dos pareceres entre 2006 e 2007, devido a várias razões: óbitos, interrupções de tratamento, pareceres dados em Dezembro, vários pareceres para o mesmo doente, atraso no tempo real de início de tratamento, etc.

Cohorte de doentes em tratamento – 2006/ 2007

Patologia	2006	2007
Doença de Gaucher	69	74
Doença de Fabry	16	18
Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler/Sheie)	10	11
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	-	6
Mucopolissacaridose tipo VI (doença de Maroteaux-Lamy)	9	12
Niemann-Pick tipo C	2	3
Glicogenose tipo II (doença de Pompe)	6	9
TOTAL	112	133

Cohorte de doentes em tratamento e respectivas terapias - 2007

Patologia	Nº de Doentes	Tipo de Tratamento	Nº de Doentes
Dç de Gaucher	74	Imiglucerase, Cerezyme®	72
		Miglustat, Zavesca®	2
Dç de Fabry	18	Agalsidase alfa, Replagal®	2
		Agalsidase beta, Fabrazyme®	16
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	11	Laronidase, Aldurazyme®	11
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	6	Idursulfase, Elaprased®	6
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	12	Galsulfase, Naglazyme®	12
Dç de Niemann-Pick tipo C	3	Miglustat, Zavesca®	3
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	9	Alglucosidase-alfa, Myozyme®	9

Cohorte de doentes em tratamento por Instituição e Médico - 2007

Patologia	Hospital	Serviço	Médico	NºDoente
Doença de Gaucher				
	H. Covões C.H.Coimbra	Hematologia	Dra. Leticia Ribeiro	5
	H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Luísa Diogo	2
	H. S. João Porto	Hematologia	Dra. Fátima Ferreira	4
	H. S. João Porto	Metabólicas	Dra. Elisa Leão Teles	3
	H. S. João Porto	Hematologia	Dra. Alice Costa	1
	H. Universidade Coimbra	Hematologia	Dra. Ana Isabel Espadana	1
	H. Universidade Coimbra	Hematologia	Dr. Rui Afonso	1
	H. Universidade Coimbra	Hematologia	Dr. Brás Da Luz	2
	H. Francisco Zagalo Ovar	Medicina	Dra. Manuela Malho	1
	H. Sta Maria Lisboa	Hematologia	Dr. Costa Santos	12
	H. Sta Maria Lisboa	Hematologia	Dra. Maria João Costa	1
	H. Sta Maria Lisboa	Pediatria	Dra. Ana Gaspar	2
	H. Sta Maria Lisboa	Medicina III A	Dr. Alves do Carmo	1
	H. Sta Maria Lisboa	Hematologia	Dr. Mota Fajardo	1
	H. Bragança	Hematologia	Dra. Ana Carvalho	1
	C. Hospitalar de Gaia	Medicina Interna	Dr. João Valente	1
	H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Ermelinda Silva	1
	H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Esmeralda Martins	1

H. Barlavento Algarvio	Medicina Interna	Dr. Carlos Santos	4
C. H. Alto Minho	Medicina Interna	Dra. Roswitha Bauerle	1
H. S. José Lisboa	Medicina II	Dr. João Sá	1
H. S. Marcos Braga	Medicina II	Dra. M. Sameiro Ferreira	2
H. S. Marcos Braga	Medicina II	Dr. Narciso Oliveira	1
H. Sra. da Oliveira	Medicina Interna	Dr. Pedro Cunha	1
H. Curry Cabral	Ortopedia	Dr. Nuno Diogo	1
H. D. Estefânia	Pediatria II	Dra. Sílvia Sequeira	2
H. Geral Sto António	Gastroenterologia	Dra. Marta Salgado	1
H. Geral Sto António	Medicina C	Dra. Rosa M. Ribeiro	1
H. Geral Sto António	Hematologia	Dra. Cristina Gonçalves	4
H. Geral Sto António	Nefrologia	Dra Idalina Beirão	1
H. Distrital Faro	Dç Metabólicas	Dr. Mário Lázaro	1
H. S. Teotónio Viseu	Hematologia	Dra. Helena Matos Silva	2
H. Distrital Santarém	Medicina I	Dr. Sebastião Barba	1
H. Distrital Santarém	Medicina III	Dr. João Matos Costa	1
C. Hospitalar Funchal	Pediatria	Dra. Conceição Freitas	1
C. Hospitalar Funchal	Medicina II	Dra. Ana Clara Coelho	1
H. Sto Espírito – Angra Heroísmo	Medicina	Dr. Alberto Rosa	1
H. Divino Espírito Sto Ponta Delgada	Hematologia	Dra. Ana Luísa Araújo	3

H. Garcia da Orta	Hematologia	Dra. Anabela Neves	1
C. H. Caldas da Rainha	Gastrenterologia	Dr. António Curado	1
Total			74

Doença de Fabry

H. S. João Porto	C. Genética	Dr. João Paulo Oliveira	9
H. S. João Porto	Pediatria	Dra. Elisa Leão Teles	1
H. S. João Porto	Cardiologia	Dr. José Pedro Nunes	1
C. H. Alto Ave – Guimarães	Medicina Interna	Dr. Pedro Cunha	1
H. Sta Maria Lisboa	Medicina I D	Dr. Luis Brito Avô	2
H. Curry Cabral	Nefrologia	Dra. Ana Vila Lobo	1
C.Hospitalar Lisboa Ocidental	Nefrologia	Dr. Jorge Dickson	1
H. Geral Sto António	Nefrologia	Dra. Idalina Beirão	1
H. S. Teotónio Viseu	Nefrologia	Dr. Carlos Soares	1
Total			18

Mucopolissacaridose I (Hurler- Scheie)

C. Hospitalar Funchal	Pediatria	Dra. Helena Cabral	1
H. Sto Espírito Angra do Heroísmo	Pediatria	Dr. Fernando Fagundes	1
H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Paula Garcia	5
H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Esmeralda Martins	2
C. H. Alto Ave – Guimarães	Medicina Interna	Dr. Pedro Cunha	1
H. Estefânia	Pediatria	Dra. Silvia Sequeira	1
Total			11

Mucopolissacaridose II (doença de Hunter)

H. Distrital Faro	Pediatria	Dra. Isabel Rodrigues	1
H. Maria Pia, Porto	Pediatria	Dra. Esmeralda Martins	1
H.S.João EPE, Porto	Pediatria	Dra. Elisa Leão Teles	2
H.Sta Maria, Lisboa	Pediatria	Dra. Ana Gaspar	1
H. S. Sebastião, Sta M. Feira	Pediatria	Dra. Teresa Oliveira	1
Total			6

Mucopolissacaridose VI (Maroteaux –Lamy)

H. S. João Porto	Pediatria	Dra. Elisa Leão Teles	4
H. S. João Porto	Medicina	Dra. Teresa Cardoso	1
H. Sta Maria Lisboa	Pediatria	Dra. Filomena Eusébio	1
H. Portalegre	Medicina	Dr. Fernando Pádua	1
H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Esmeralda Martins	1
C. H. Vila Nova de Gaia	Pediatria	Dr. Jorge Sales Marques	1
H. Horta - Açores	Pediatria	Dra. Carolina Tilman	1
H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Paula Garcia	2
Total			12

Glicogenose tipo II (Doença de Pompe)

H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Paula Garcia	3
H. S. Marcos – Braga	Pediatria	Dra. Henedina Antunes	2
H. Santa Maria	Neurologia	Dra. Teresinha Evangelista	1

C. H. Vila Nova de Gaia	Neurologia	Dr. Manuel Nora	1
H. Universidade Coimbra	Neurologia A	Dr. Argemiro Geraldo	1
C. H. Funchal	Neurologia	Dr. Orlando Sousa	1
Total			9

Doença de Nieman Pick tipo C

H. S. João Porto	Medicina Interna	Dra. Teresa Cardoso	2
H. Geral Sto António	Pediatria	Dra. Teresa Temudo	1
Total			3

CUSTOS E PREVISÃO DE ENCARGOS FINANCEIROS

✓ Análise de custos

Nas tabelas seguintes, encontra-se um resumo dos custos mensais, considerando o número total de doentes presentemente em tratamento em Portugal, bem como um cálculo dos custos anuais para cada patologia.

O custo relativo a despesas de funcionamento do grupo de trabalho (deslocações, refeições de trabalho, etc.) foi de 1352,49 €, e inclui unicamente os valores de deslocação ao Porto e serviço de cafetaria no dia das reuniões.

DLS – Custos por Fármaco - 2007

Patologia	Empresa farmacêutica	Terapia de:		Forma Apresentação	Custo S/ IVA
		Substituição enzimática:	Privação de substrato:		
Dç de Gaucher	Genzyme	Imiglicerase, Cerezyme®		Frasco 400U	1.692,00 € *
	Actelion		Miglustat, Zavesca®	Embalagem 84 cap. 100mg	6.282,16 €
Dç de Fabry	Shire	Agalsidase alfa, Replagal®		Ampola 3.5 ml	1.697,33 € **
	Genzyme	Agalsidase beta, Fabrazyme®		Frasco 35 mg	3.495,86 € ***
MPS tipo I (Hurler/Sheie)	Genzyme	Laronidase, Aldurazyme®		Frasco 500U	600,00 €
MPS tipo II (Hunter)	Shire	Idursulfase, Elaprased®		Ampola 6 mg	2.925,00€
MPS tipo VI (Maroteaux-Lamy)	Biomarin	Galsulfase, Naglazyme®		Ampola 5 mg	1.490,00 €
Niemann-Pick tipo C	Actelion		Miglustat, Zavesca®	Embalagem 84 cap. 100mg	6.282,16 €
Glicogenose tipo II (Pompe)	Genzyme	Alglucosidase-alfa, Myozyme®		Frasco 50mg	525,00 €

Salienta-se a redução do preço em 2007 de: Imiglicerase (Cerezyme®), Agalsidase alfa (Replagal®) e Agalsidase beta (Fabrazyme®).

* A partir de Janeiro de 2007

** A partir de Abril de 2007

*** A partir de Maio de 2007

NOTA:

Avaliação das terapêuticas existentes para a Doença de Fabry pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

A 3 de Agosto de 2001, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou dois medicamentos órfãos para tratamento da doença de Fabry, a agalsidase alfa (Replagal) da Shire Human Genetic Therapies AB e a agalsidase beta (Fabrazyme) da Genzyme Europe B.V.

Ambos os medicamentos foram aprovados para a mesma indicação terapêutica: “terapêutica de longa duração de substituição de enzimas em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (insuficiência de α -galactosidase A)”; mas com regimes posológicos distintos em consequência das diferenças existentes no desenvolvimento dos estudos clínicos de cada um dos medicamentos e especificidade do princípio activo.

A agalsidase alfa (Replagal) é administrada com uma dosagem de 0,2 mg/kg de peso corporal, de 15-15 dias, por perfusão por via intravenosa, enquanto a dose recomendada de agalsidase beta (Fabrazyme) é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada de 15 em 15 dias, sob a forma de uma perfusão intravenosa.

Apesar de a EMA reconhecer uma relação benefício/risco favorável à aprovação, a informação disponível sobre eficácia e segurança era reduzida e ambos os medicamentos foram aprovados sob circunstâncias excepcionais. A EMA atribuiu a ambos os detentores da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) diversas obrigações específicas de desenvolvimento de ensaios clínicos para demonstrar efectivamente a eficácia e a segurança destes medicamentos.

Já em Fevereiro de 2008, a EMA considerou que estavam cumpridas todas as obrigações estabelecidas e atribuiu à agalsidase beta (Fabrazyme) uma AIM livre de circunstâncias excepcionais (full marketing approval). Actualmente a agalsidase alfa (Replagal) continua sujeita a reavaliações anuais da sua eficácia e segurança permanecendo ainda aprovada sob circunstâncias excepcionais.

Avaliação da terapêutica de substituição enzimática para a doença de Fabry pela Food and Drug Administration (FDA)

A legislação americana sobre medicamentos órfãos impõe que para a mesma doença rara apenas um medicamento com o estatuto de medicamento órfão possa ser aprovado.

Em Abril de 2003, a agência americana de controlo da qualidade de produtos alimentares e farmacêuticos Food and Drug Administration (FDA), após uma avaliação rigorosa de ambos os medicamentos, agalsidase alfa (Replagal) e agalsidase beta (Fabrazyme) decidiu aprovar a Autorização de Introdução no Mercado da agalsidase beta (Fabrazyme).

Esta decisão foi tomada tendo em consideração o desenho dos estudos clínicos, a forma como foi determinado o regime posológico proposto, os efeitos dos anticorpos e os resultados que cada um dos medicamentos demonstrou quando administrados no regime posológico proposto, tanto a nível de eficácia clínica como na redução dos níveis de acumulação de GL3 nos principais órgãos afectados pela doença de Fabry.

Obrigatoriedade de Avaliação Prévia em Portugal

Na reunião de Conselho de Ministros de 24 de Agosto de 2006 foi aprovado o projecto-lei que instituiu a avaliação prévia obrigatória pelo INFARMED dos “medicamentos de utilização exclusiva hospitalar”, quanto ao seu valor terapêutico acrescentado e quanto à sua vantagem económica, previamente ao seu primeiro fornecimento aos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Na sequência desta reunião foi publicado o Despacho nº 19654/2006 que suspendeu os processos de aquisição pelos hospitais do SNS de qualquer novo medicamento de uso exclusivo hospitalar.

A 3 de Outubro de 2006 foi publicado o Decreto-Lei nº 195/2006 que estabelece as regras a que obedece a avaliação prévia, para efeitos da aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, de “medicamentos que devam ser reservados exclusivamente a tratamentos em meio hospitalar”. Os medicamentos abrangidos por este decreto-lei não podem assim ser adquiridos pelos Hospitais do SNS sem que sejam objecto de avaliação prévia ou que, tendo-o sido, hajam obtido decisão de indeferimento ou de revogação de decisão de deferimento.

A decisão de deferimento ou indeferimento em sede de avaliação prévia pelo INFARMED é comunicada à empresa requerente bem como às administrações hospitalares e comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais do SNS. Até à data de realização deste relatório, o CNCDTDL não recebeu nenhuma informação sobre a decisão em sede do INFARMED referente à avaliação prévia da agalsidase alfa (Replagal).

Apesar do franco aumento do número de doentes em tratamento no ano de 2007 (de 112 para 133), a redução do preço de alguns fármacos e a atitude do CNCDTDL de individualizar melhor a dose terapêutica dos doentes reduzindo-a sempre que possível, permitiu a contenção dos custos.

Custos Mensais do tratamento de DLS em Portugal - 2007

Nota: Os valores apresentados têm por base um cálculo aproximado atendendo a vários factores, nomeadamente variações de preço durante este ano bem como terapias inferiores a um ano, sendo o critério a data do parecer emitido.

Patologia	Total de doentes em tratamento	Custo Total Mensal (€)	Custo Médio Mensal/Doente (€)
Doença de Gaucher	74	1.878.114,00	25.379,91
Doença de Fabry	18	260.548,13	14.474,89
Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler/Sheie)	11	145.600,00	13.236,36
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	6	152.100,00	25.350,00
Mucopolissacaridose tipo VI (doença de Maroteaux-Lamy)	12	432.596,67	36.049,72
Niemann-Pick tipo C	3	31.410,80	10.470,26
Glicogenose tipo II (doença de Pompe)	9	168.350,00	18.705,55
TOTAL	133	3.068.719,60	143.666,69

Custos Anuais do tratamento de DLS em Portugal - 2007

Nota: Os valores apresentados têm por base um cálculo aproximado atendendo a vários factores, nomeadamente variações de preço durante este ano bem como terapias inferiores a um ano, sendo o critério a data do parecer emitido.

Patologia	Total de doentes em tratamento	Custo Total Anual (€)	Custo Médio Anual/Doente (€)
Doença de Gaucher	74	22.537.368,00	304.558,92
Doença de Fabry	18	3.126.577,50	173.698,68
Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler/Sheie)	11	1.747.200,00	158.836,35
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	6	1.825.200,00	304.200,00
Mucopolissacaridose tipo VI (doença de Maroteaux-Lamy)	12	5.191.160,00	432.596,66
Niemann-Pick tipo C	3	376.929,60	125.643,19
Glicogenose tipo II (doença de Pompe)	9	2.020.200,00	224.466,66
TOTAL	133	36.824.635,20	1.724.000,28

ACÇÕES de FORMAÇÃO

Os membros do CNCDTDL participaram em acções de formação e/ou congressos, alguns organizados pelas empresas da indústria farmacêutica, cujos convites foram dirigidos à consideração da Direcção do CGMJM. De acordo com a temática e a conveniência de serviço, foram enviados representantes do CNCDTDL aos seguintes eventos:

Empresa Farmaceutica	Acção de Formação/ Simposium	Data e local	Membro(s) do CNCDTDL enviado(s)
Actelion	Reunião “Future Directions in Gaucher Disease – Charting New Territories”	17-18 Fevereiro, 2007 Lisboa, Portugal	Lucia Lacerda
Genzyme	Fourth Symposium on Lysosomal Storage Disorders	29-31 Março, 2007 Viena, Austria	Margarida Reis Lima Lucia Lacerda
Genzyme	Day with the experts of Gaucher Disease	7 Fevereiro, 2007 Colónia, Alemanha	Ana Maria Fortuna
Genzyme	8 th European Round Table on Fabry Disease	12-13 Outubro, 2007 Roma, Itália	Ana Maria Fortuna
Genzyme	Training course for the diagnosis of Pompe disease from dried blood spots. Dr. Zoltan Lukacs, Director of Neonatal Screening and Metabolic Laboratory	4-7 Dezembro , 2007 Hamburgo, Alemanha	Lucia Lacerda

O esforço de organização do primeiro ano após a mudança do CNCDTDL, foi este ano substituído pelo esforço de manutenção e consolidação do grupo de trabalho na prossecução dos seus objectivos, o que se conseguiu inteiramente.

Atingiu-se agora uma mestria na execução das rotinas, que permitirá com certeza iniciar outro tipo de planos e projectos.

Apesar das grandes transformações na Administração Pública durante este ano que levaram mais uma vez à mudança dos interlocutores nas instituições da tutela, conseguiu-se que tal não interferisse com o funcionamento do CNCDTDL.

É agora possível, com a casa minimamente arrumada, pensar em tirar partido desta maior organização, sobretudo na área das Doenças Raras em Portugal, para melhor impulsionar a nossa atitude de pró-actividade e colaborar na melhoria e desenvolvimento.

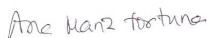
O trabalho deste ano permitiu-nos constatar que apesar do número de doentes em tratamento aumentar muito (o que para nós é motivo de grande satisfação, pois significa maior capacidade de diagnóstico de doentes e tratamentos) a política seguida pelo CNCDTDL de procurar individualizar melhor a dose terapêutica em cada doente reduzindo-a sempre que possível, aliada à redução dos preços pela indústria farmacêutica, permitiu não aumentar os gastos.

Os projectos continuam a desafiar-nos: reafirmar o papel de envolvimento com os principais actores nesta área; evoluir o modelo de trabalho adoptado para um mais adequado ao crescente número de doentes e de terapêuticas disponíveis; colaboração activa na criação de centros de referência de assistência nesta área; colaboração na formalização de um registo nacional de doentes, etc.


Estamos cientes que com tranquilidade e empenho no trabalho e na actividade crítica de vigilância e transparência com um correcto posicionamento ético-deontológico, prosseguiremos a nossa missão neste campo em permanente desafio de inovação.



Margarida Reis Lima



Ana Maria Fortuna



Lúcia Lacerda